

インフルエンザの血清疫学に関する理論的研究

第8篇 インフルエンザの流行間期における中和抗体、
血球凝集抑制抗体及び補体結合抗体の集団的変動

藤 谷 寛 美

札幌医科大学衛生学教室 (主任 金光教授)

Theoretical Studies on the Serological Epidemiology of Influenza

VIII. Mass Response of Virus-neutralizing, Hemagglutination- inhibiting, and Complement-fixing Antibody Titers During Inter-epidemic Periods

By

HIROMI FUJIYA

Department of Hygiene, Sapporo University of Medicine

(Chief: Prof. M. KANAMITSU)

インフルエンザ (以下イと略記) の疫学はこれまで主として流行の場合を対象とした epidemic influenza について研究されてきたが、最近に至りイの流行の周期性¹⁾、発生様式^{2)~3)}、イ・ウィルスの抗原性状の変化等^{4)~14)}の問題が注目されるに及んで、イの疫学の主点は流行間期における sporadic influenza 或は endemic influenza の研究に向けられてきた。この問題について最近外園¹⁵⁾は独自の研究方法を用い、流行間期においてもイの不顕性感染が行われていることを血清疫学的に証明したが、この研究は血球凝集抑制 (HI) 抗体の集団変動について行われたもので、HI 抗体とともにイの感染の有力な指標である中和抗体及び補体結合 (CF) 抗体については、未だこの方法により解析されていない。

私は前報¹⁶⁾で流行間期におけるイの集団免疫 (Herdimmunity) の推移を HI, CF 及び中和抗体価の分布型の変化によつて観察したが、本報ではこの際に得た各種抗体の測定値を外園の方法を用いて解析し、これらの抗体が流行間期にいかなる関連を保ちながら集団変動するかを観察した。

研究 方法

前報¹⁶⁾の成績の内札幌医科大学附属看護学校生徒 65 名について、三沢株ウィルスを抗原として HI, CF 及び中和抗体を反覆測定した資料を用いた。昭和 28 年 1 月, 6 月, 10 月及び翌年 1 月の測定値を相互に組合せて相関図を描き、前報¹⁶⁾と同様の方法を用いてそれぞれの期間における抗体価の集団変動に適合する回帰式を求め、直線回帰を示

すものに対しては外園の方法に従つて集団感染指数、集団免疫指数、及びこれに対する信頼度 95% の信頼限界値を計算した。回帰式の標本誤差の計算に際して、HI 抗体と CF 抗体の測定誤差分散とともに 0.04 と見積つたが、中和抗体の誤差分散は前報¹⁶⁾の成績から計算すると約 0.53 となつたので、本報ではこれを 0.50 として計算した。次に三沢株を分離した昭和 28 年のイの流行の際、34 名の患者の急性期と 2 週間後の回復期の血清について本株ウィルスに対する HI 抗体を測定し、この抗体価の集団変動に対して同様に回帰式を求め、これから上述の 2 種の特性値を計算した。

成 績

観察期間を昭和 28 年 1 月より 6 月までの 5 箇月間、6~10 月 (4 箇月)、10 月~翌年 1 月 (3 箇月)、及び 28 年 1 月を基準として 1~10 月 (9 箇月)、1 月~翌年 1 月 (1 年) となし、それぞれの期間に HI, CF 及び中和抗体価が変動する状態を示すと Fig. 1~5 の如くなり、またこの変動傾向に適合する回帰式を Table 1 に示した。

1. 各種抗体の変動傾向

図に明かな様にそれぞれの期間における各種抗体の集団的変動傾向は、6~10 月の間の中和抗体を除くといずれも直線的である。しかしこの場合も観察期間を 1~10 月の 9 箇月に延長すると、中和抗体の変動も直線性を示すようになる。即ちイ・ウィルスに対する抗体価の集団的変動傾向は抗体の種類と観察期間を問わず、殆ど総ての場合直線性

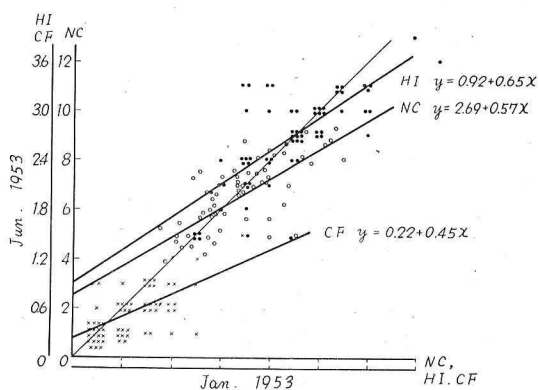


Fig. 1.

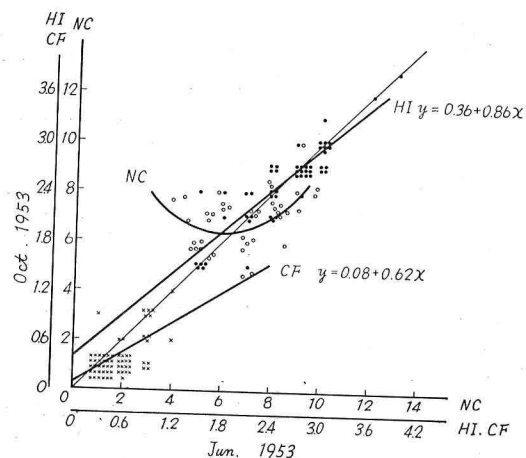


Fig. 2.

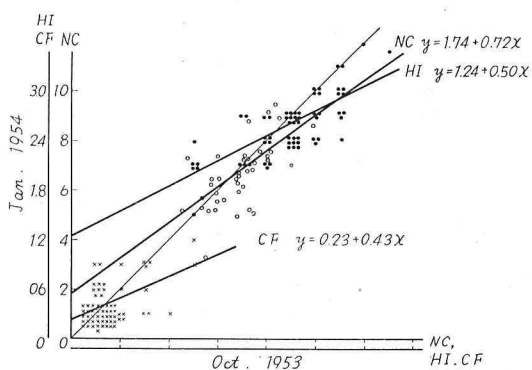


Fig. 3.

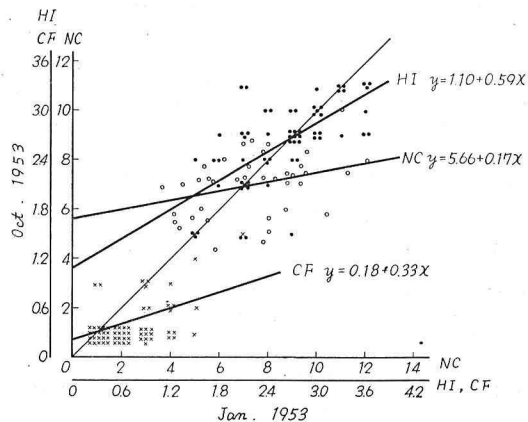


Fig. 4.

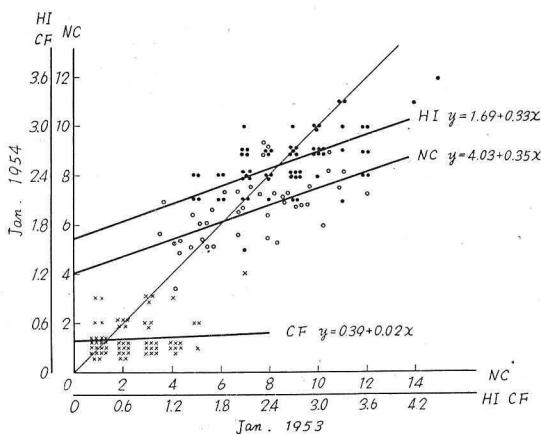


Fig. 5.

Fig. 1-5. Trends of mass response of HI, NC, and CF antibody titers against Misawa virus during interepidemic period.

Table 1. Regression Equations Towards Respective Trends of mass Antibody Responses Computed from data Illustrated in figure 1-5. NC, HI and CF denote Neutralizing Capacity, Hemagglutination-Inhibiting and Complement-Fixing Antibodies and Values in Parenthesis in the fifth Column denote Confidence limits with 95% Level Towards the Values of Respective X_p .

| Period and interval of observation | Antibody | Number of observat. | Regression equation ($y=a+bx$) | Infective capacity X_p | σ_a^2 | σ_b^2 |
|------------------------------------|----------|---------------------|----------------------------------|--------------------------|--------------|--------------|
| Jan.-Jun. 1953 (5 months) | NC | 64 | $y=2.69+0.57x$ | 6.25 (5.26-7.10) | 0.317 | 0.006 |
| | HI | 65 | $y=0.92+0.65x$ | 2.62 (2.32-3.01) | 0.054 | 0.007 |
| | CF | 65 | $y=0.22+0.45x$ | 0.40 (0.20-0.55) | 0.005 | 0.008 |
| Jun.-Oct. 1953 (4 months) | NC | 41 | curvilinear | | | |
| | HI | 65 | $y=0.36+0.86x$ | 2.57 (1.98-2.90) | 0.022 | 0.003 |
| | CF | 65 | $y=0.08+0.62x$ | 0.21 (0-0.41) | 0.007 | 0.019 |
| Oct. '53-Jan. '54 (3 months) | NC | 41 | $y=1.74+0.72x$ | 6.21 (3.45-7.57) | 0.439 | 0.007 |
| | HI | 65 | $y=1.24+0.50x$ | 2.48 (2.37-2.53) | 0.026 | 0.003 |
| | CF | 65 | $y=0.23+0.43x$ | 0.40 (0.33-0.50) | 0.003 | 0.015 |
| Jan.-Oct. 1953 (9 months) | NC | 40 | $y=5.66+0.17x$ | 6.83 (6.56-6.99) | 0.417 | 0.006 |
| | HI | 65 | $y=1.10+0.59x$ | 2.68 (2.36-2.97) | 0.037 | 0.005 |
| | CF | 65 | $y=0.18+0.33x$ | 0.27 (0.05-0.41) | 0.006 | 0.009 |
| Jan. '53-Jan. '54 (one year) | NC | 41 | $y=4.03+0.35x$ | 6.20 (5.24-6.84) | 0.562 | 0.009 |
| | HI | 65 | $y=1.69+0.33x$ | 2.51 (2.36-2.66) | 0.034 | 0.004 |
| | CF | 65 | $y=0.39+0.02x$ | 0.40 (0.33-0.46) | 0.002 | 0.004 |

を示すことを認めた。

次に同じ期間における各種抗体の回帰傾向を比較すると観察した期間によつてその傾向は必ずしも同じでない。即ち Fig. 1 の場合には各抗体の変動に当てはめた回帰直線の傾斜は大体等しいようであるが、傾向としては HI, 中和, CF 抗体の順に傾斜が緩くなつてゐる。同様の傾向は Fig. 2 の HI と CF 抗体についても認められるが、この際中和抗体の変動が何故に曲線回帰的になつたかについては不明である。併し Fig. 3 の場合では HI 抗体に比べて中和抗体の傾斜が明かに強く、これに反し Fig. 4 では中和抗体の傾斜は他のいずれよりも緩く、特に HI 抗体の変動傾向とは判然と区別することが出来る。また Fig. 5 では、HI 抗体と中和抗体の回帰傾向はよく一致しているが、CF 抗体では殆ど水平に近い。同じウイルスに対する抗体を HI, CF 及び中和反応によつて測定した際、おのおのの価が必ずしも比例的でない場合のあることが知られているが、¹⁷⁾⁻¹⁹⁾ このように抗体変動の回帰傾向を比較しても明かに異なることは興味深いことと思う。

2. 各観察期間における同種抗体の変動傾向

Fig. 1~5 から同じ種類の抗体変動に対する回帰直線を

集めて、それぞれの期間における傾向を観察すると Fig. 6 の如くなる。

a) HI 抗体: Fig. 6, a に見るように各期間の変動傾向に当てはめた直線はいずれも横軸と 45° をなす基準線と交わつており、方向系数及び常数項の有意性検定により各直線の基準線からの偏りはいずれも有意である。また各直線が基準線と交わる点は極めて近接しており、この点に対応する横軸上の値、即ちわれわれの集団感染指数は、観察期間を時期を追つて継承して行つた場合 (I 群) には 2.5~2.6 となり、信頼限界を考慮しても 2.0~3.0 の間に位置している。また測定開始の時期を基準にして観察期間を次第に延長して行つた場合 (II 群) にも信頼限界を含めて 2.0~3.0 の間にあり、その範囲は前者と等しい。われわれの理論²⁰⁾ではこの値は抗体変動の集団的方向が転換する点であるから、この値が凡そ等しいことはこの 1 年に亘る流行間期には、いかなる期間においても HI 価が 2.0~3.0 以下の者では集団として常に抗体が上昇し、それ以上の者は常に低下していると判定される。

b) 中和抗体: 同図 b に明かなように 6~10 月の期間を除くと、中和抗体の場合も回帰直線は総て基準線と殆ど

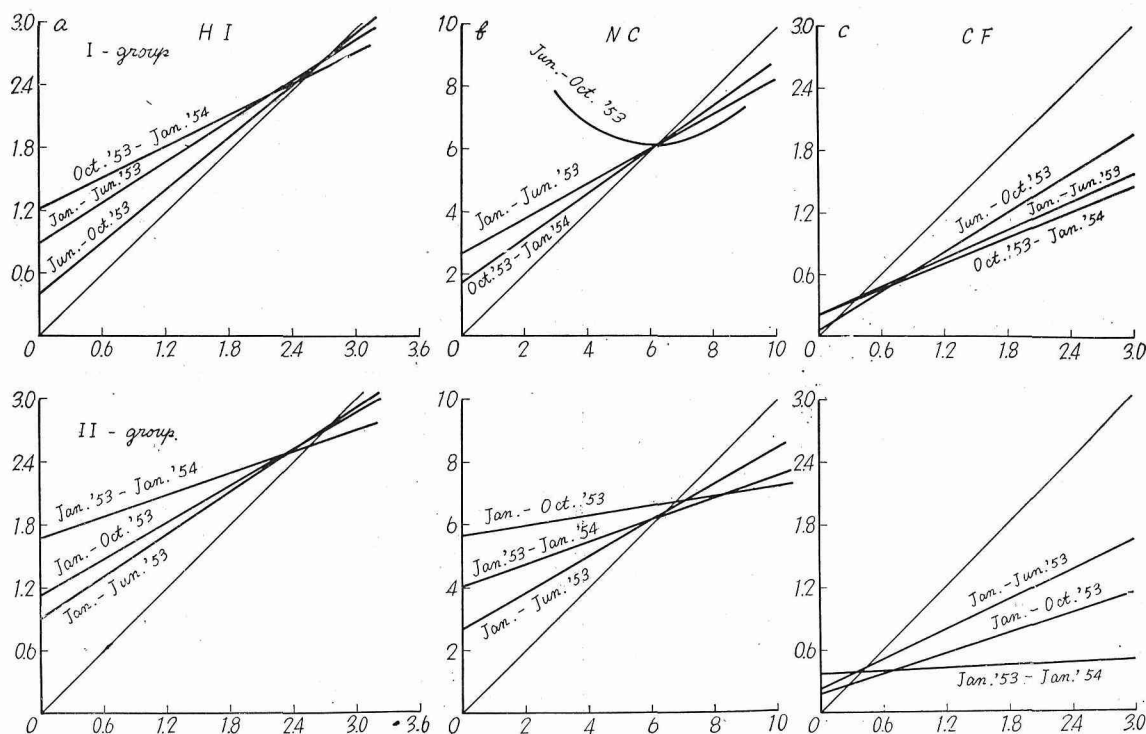


Fig. 6 Comparisons of regression lines fitted against respective trends of mass response of antibody titers during interepidemic periods.

一点において交わっており、基準線からの偏りはいずれも有意である。この際の I 群の変動における集団感染指数の存在範囲は 3.5~7.6, II 群では 5.2~7.1 であつて後者の範囲がやや縮小している。即ち抗体変動を中和抗体によつて観察した場合には、いずれの期間においても中和指数が 4~7 以下の者は絶えず抗体が上昇し、それ以上の者は反対に低下しているといえる。

c) CF 抗体: CF 抗体の変動傾向には著しい特徴が認められる。即ち同図 c に示す如く HI, 中和抗体の回帰直線はその大部分が総て基準線の上方に位置しているのに対して, CF 抗体の変動に当てはめた回帰直線はいずれも基準線の下方にあり、その偏りは高度に有意である。また各直線が基準線と交わる点は著しく低く、従つて集団感染指数の値も I, II 群とも 0.6 以下となり、これは血清稀釈で 4 倍以下に相当している。また図に見るように初めの測定時期から時日を経過するに従つて回帰直線の位置が低下しており、このことから流行間期の CF 抗体は、抗体水準の如何にかかわらず時日の経過とともに低下の一途を辿るものと考えられる。

3. 流行期と流行間期における抗体変動の比較

この研究に使用した三沢株は本報の観察を開始する直前

に発生した I の流行の際、この集団の患者から分離したもので、当時の最も新しいウイルス株である。上述の実験によつて、流行間期におけるこのウイルスの感染力 (集団感染指数) の程度を知つたが、次にこのウイルスが流行の際とこれに続く流行間期においてその感染力の強さがどのように変化するかを知らうとした。そのためには流行期における三沢株ウイルスに対する抗体変動を、流行間期の場合と同じ条件の下に観察する必要があるが、かかる血清資料が得られなかつたので、その際 34 名の患者について観察した急性期と回復期の HI 抗体の集団変動と、上に述べた流行間期における HI 抗体の集団変動とを比較して見た。その成績は Fig. 7 の如く、流行期の患者集団の抗体は直線回帰的に変動し、この場合の集団感染指数として 3.96 なる値を得た。また図において Q なる点群は Fig. 6 a の HI 抗体の集団変動に対する各回帰直線と基準線との交点を示したものである。

図に明かなように流行期の集団感染指数は流行間期のそれに比べて著しく高く、95% の信頼限界を以て明かに区別される。しかし流行期では観察期間が 2 週間であり、また対象は患者に限定されているので、流行間期の場合とは条件が著して異なり、両者の感染指数を直接比較することは

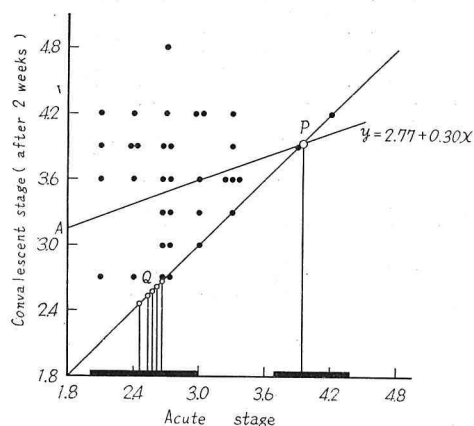


Fig. 7. Comparison of infective capacities (X_p) of Misawa virus during epidemic and interepidemic of influenza. Black spots illustrate individual response of HI titer against this virus in 34 patients attacked from an epidemic influenza, and a regression equation computed from these response was illustrated the line AP. Q denote points which regression lines presented in Fig. 6a crossed diagonal line. Black bars represent confidence limits towards respective values of X_p with 95% level of significance.

出来ない。よつて流行期の観察期間をさらに延長するとともに、患者以外の者をも加えた集団について観察したとすれば、感染指数の値がどのように変化するかを Fig. 7 から血清疫学的に考察した。

まず観察期間を延長した場合を想定すると、その間に新たな感染がないと仮定すれば、上昇した抗体はやがて下降に転じるから、抗体の集団変動から得られる P 点は次第に低下して Q に接近する。しかし図において P が Q 点群に一致するためには、各個体の抗体が図に示した値よりも平均して 1/8 以上 (試験管 3 本) 低下する必要がある。しかし従来^{34), 35)}の報告によれば、イ患者の HI 抗体の低下度は感染から 3~5 箇月の後においても、最高値 (感染後 2~3 週) の 1/2~1/3 程度にすぎない。従つて流行期における観察期間をこの程度に延長したとしても、その際の感染指数が図に示した流行間期の値にまで低下するとは考えられないように思う。

次に患者以外の者をも含めた集団を対象として、流行期の抗体変動を観察した場合を考えると、まず患者以外の者は未感染者と不顕性感染者からなり、その中未感染者の大多数は流行の直前に既に高い抗体をもっていた者である。またイの流行の際には多数の不顕性感染者が生じ、その抗体上昇は患者の場合に匹敵することが知られている³²⁾。従つてこのような個体を含む集団について、流行をはさむ数箇月の期間の抗体変動を考えると、その際の P 点の位置は患者の抗体の低下度とともに不顕性感染者と未感染者の抗

体低下度によつて支配されることになる。特に高い抗体の低下度が著しいという経験的事実からすれば、この際未感染者の抗体の自然低下度が P 点の位置、引いては感染指数の値に大きく影響することが予想されるが、図に見るようにそのためにはかかる個体の抗体低下度が極めて大きくなければならない。しかし以上はいずれも推論であるからこの問題については今後の研究に俟ちたい。

考 按

インフルエンザの疫学を研究する際には、流行時とともに流行間期におけるイ抗体の変動状況から病原の潜在性を類推し、且つ流行の発生に密接な関係があると想像されるウィルスの毒力の問題を知る必要がある。この問題に関しては種々の研究があり私もこの成績から、2, 3 の知見を得た。

さきに外園¹⁵⁾は理論的な見地から流行間期における HI 抗体の集団変動を観察したのであるが、私の成績では HI 抗体は元より、中和抗体と CF 抗体においてもその集団変動に同様の直線回帰的傾向があることを見出した。即ち HI 抗体と同様に中和抗体においても、われわれのいう X_p 値より低い抗体価をもつ者は、流行間期においても常に抗体価が上昇し、 X_p 値より高い抗体価は常に低下していることが示された。

またこの抗体変動にあてはめた回帰直線は常に基準線に対して有意の偏りを示し、これが基準線の上方に位置していることより、流行間期においてもイ・ウィルスは集団中の感受性個体を次から次へと感染させているということが推定される。このことは多くの研究者²⁰⁾⁻²²⁾が行つた流行間期におけるイ・ウィルスの分離実験の成績を血清疫学的に裏付けるものと思われる。しかし CF 抗体は前報¹⁶⁾に述べたとおり抗体価の低下が著しく早く、第 2 回目以降の測定値には 4 倍以下の値を示すものが甚だしく増加している。従つて CF 抗体の集団変動に当てはめた回帰直線が基準線と交わる位置は著しく低いため、HI 及び中和抗体の場合に述べたことをそのまま CF 抗体にあてはめるのは不可能である。この事実から少なくともイの流行間期について血清疫学的考察を行う場合、CF 抗体はその意義が少ないものと思われる。これに対して HI、中和抗体の血清疫学的意義は極めて価値の高いものと考えられる。

イ・ウィルスの感染を受けた際抗体が上昇することは周知の現象であるが、抗体の測定術式によつて抗体の上昇度が異なるばかりでなく、それぞれの術式によつて測定した抗体の上昇度は必ずしも平行しないことが知られている¹⁷⁾。私の成績でもある期間においては HI、NC、CF 抗体はほぼ平行的に変動しているが、ある期間では明かに変動

傾向が異なっており、その間に特に法則的なものは認められない。また6~10月の中和抗体の変動が曲線回帰的傾向を示した理由については明確でないが、このような例は外園の報告、及びイ・ワクチンの接種や、Iの実験的感染例について解析した金光等³⁰⁾の報告にも見られており、今後の検討にまつべき興味ある問題である。

本報の成績において最も興味を覚えるのは流行間期の抗体変動から導かれた集団感染指数 X_p の値である。上述の如く流行間期にはどのような長さの間隔で観察しても、その期間の抗体変動から得られる X_p 値は抗体の種類に応じて凡そ等しい値を示している。われわれの理論によればこの値はウイルスの感染力を表わす血清疫学的測度であつてこのことからイ・ウイルスは流行間期には一定の感染力を保持しながら潜在し、感受性者を不顕性の形で次々に感染させているものと推定される。

流行間期にこのようにして潜在するウイルスが、いかにして流行を招来するかについては多くの説があるが、いずれも仮説の域を出ていない。最近ウイルスの抗原性の変異と流行発生との関係が問題にされているが^{31), 32)}、これは抗原の質的な面との関係であつて、ウイルスの毒力(感染力)との関係については全く不明である。これはウイルスの毒力の測定方法と関連するもので、数代の動物通過によつて初めてそれに病原性を表わすウイルスでは、分離当初の毒力を知ることは殆ど不可能であるから当然である。

しかしわれわれの理論に従えば、ウイルスの感染力は間接的に X_p なる値で表わされるから、それぞれの流行におけるウイルスの感染力の強さを比較することが出来る。この考えに基づいて同じイ・ウイルス株の感染力が流行期と流行間期において変化するか否かを知らうと試みたが、資料の関係上今回は推論の域に止らざるを得なかつた。病原体の毒力が流行の推移や個体の感受性とは無関係であるとは Webster³³⁾ の主張するところであるが、ウイルス病においてもその説がなり立つるか否かは疫学的に重要な問題である。しかしこれをウイルス学的に研究するには上述のような実験技術上の制約が加えられる場合が少なく、これには血清疫学の方法が有力な手掛りを与えるものと考えられる。

結 論

最近の流行株イ・ウイルスを抗原として流行間期における HI, 中和, CF 抗体を反覆測定し、各期間中の抗体価の集団変動を観察して次の成績を得た。

1. 流行間期では観察期間の如何にかかわらず HI, 中和, CF 抗体の集団変動は殆ど総て直線的傾向を示した。
2. 各抗体の変動に当てはめた回帰直線は、同じ観察期

間においても必ずしも並行しない。即ち抗体の集団変動の傾向は抗体の種類により著しく異なる場合がある。

3. 各抗体の集団変動から導かれた集団感染指数は、観察期間の長さとは無関係に殆ど一定の値を示し、HI 抗体では 2.0~3.0, 中和抗体では 6~7, CF 抗体では凡そ 0.3 である。

4. 流行期と流行間期における同株イ・ウイルスの感染力について理論的に考察した。

(本研究は文部省科学研究費の補助を受けた。)

(昭和 30. 9. 20 受付)

文 献

- 1) 操：臨床の進歩 15 (1948).
- 2) 金光・他：札幌医誌 5 (4), 245 (1954).
- 3) Andrewes, C. H.: Proc. Roy. Soc. Med. 36 (1), (1942).
- 4) 福見：日本伝病誌 28 (5), 290 (1954).
- 5) 福見：総合医学 8 (3), 4 (1954).
- 6) 中西・他：日本細菌誌 7 (特別号), (1952).
- 7) Smith, W. & Andrewes, C. H.: Brit. J. Exp. Path. 19, 293 (1938).
- 8) Hirst, G. K.: J. Exp. Med. 78, 407 (1943).
- 9) Briody, B. A.: Bactriol. Review 14, 65 (1950).
- 10) 鶴見：総合医学 4 (3), 8 (1947).
- 11) Luria S. E.: General Virology 298 (1953).
- 12) Taylor, R. M.: Am. J. Publ. Health, 39, 171 (1949).
- 13) 福見：臨床 2 (1), 9 (1949).
- 14) 福見：科学 16, 182 (1946).
- 15) 外園：札幌医誌 6 (5), 285 (1954).
- 16) 藤谷：札幌医誌 8, 23 (1955).
- 17) 鈴木・他：総合医学 5 (14), 238 (1948).
- 18) 甲野・他：日本伝病誌 24 (9/10), 220 (1955-'56).
- 19) Comm. on Acute Resp. Dis.: Amer. J. Hyg. 48, 276 (1948).
- 20) 金光：総合臨床 3, 208 (1954).
- 21) 金光・他：札幌医誌 5, 1 (1954).
- 22) Rickard, E. R. et al.: Publ. Health Rep. 56, 1819 (1941).
- 23) 小島：日本臨床 3, 1 (1945).
- 24) 鶴見：日新医学 29, 1285 (1940).
- 25) Rickard, E. R. et al.: J. Immunol. 49, 263 (1944).
- 26) McKee, A. P.: J. Immunol. 61, 4 (1949).
- 27) 福見・他：日医報 1277, 1232 (1948).
- 28) Salk, J. E. & Francis, J.: Ann. Int. Med. 25, 443 (1946).
- 29) 鶴見・他：日本医学及び健康保険 3250, 2303 (1941).
- 30) 金光・他：医学と生物学 28, 48 (1953).
- 31) Hartman, F. W. et al.: The Dynamic of Virus & Rickettsial Infections. 219 (1954).
- 32) 福見：日本伝病誌 28, 5 (1954).

- 33) Webster, L. T.: *Medicine* 25, 77 (1946). 35) *Comm. on Acute Resp. Dis.: Amer. J. Hyg.* 48, 287 (1948).
- 34) Kalter, S. S. & Chapman, O. D.: *J. Clin. Invest.* 26, 420 (1947).

Summary

Extending one year of interepidemic of influenza, a group of nurse were periodically examined serum antibody titer against a recently isolated strain of influenza virus by neutralization (NC), hemagglutination-inhibition (HI) and complement-fixation tests (CF). Based on these examinations, trends of mass response of respective kind of antibodies were observed during various intervals of time. The results obtained were as follows:

1) Regardless of the length of time interval of observation, the mass response of NC, HI and CF antibody titers show linear trends of fluctuation except only one case.

2) Slope of regression line representing mass response of respective kind of antibodies were not necessarily the same even during same period of observation. In other words, trend of mass antibody response may show marked differences one from another depending on the kind of antibody measured.

3) Infective capacity computed from mass antibody response of same kind of antibody show an almost constant value regardless of length of observation period; namely, the value of X_p in HI antibody stands at 2.0-3.0, in NC antibody at 6.0-7.0 and in CF antibody are at about 0.3.

4) The change in virulence of same strain of influenza virus during epidemic and interepidemic was theoretically discussed.

(Received Sept. 20, 1955)